

Hémochromatose

P^r Yves Deugnier

Service des maladies du foie et Centre de dépistage de l'hémochromatose génétique, CHU Pontchaillou, 35033 Rennes.

yves.deugnier@univ-rennes1.fr

OBJECTIFS

- Diagnostiquer une hémochromatose.
- Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient.

HÉMOCHROMATOSES GÉNÉTIQUES

Les hémochromatoses génétiques (également dénommées idiopathiques, héréditaires, primitives, ou simplement, hémochromatoses) sont des affections de transmission autosomique dont le spectre va de la simple prédisposition génétique au tableau historique de cirrhose bronzée avec diabète. Avec une prévalence de 0,2 à 0,9 % dans les populations d'origine européenne, elles sont parmi les maladies génétiques les plus fréquentes.

HÉMOCHROMATOSE HFE1

L'hémochromatose *HFE1* est une maladie de transmission autosomique récessive. Elle rend compte, à elle seule, de la quasi-totalité des tableaux phénotypiques d'hémochromatose.

1. Génétique et physiopathologie

Le gène *HFE1* code une protéine qui est exprimée dans de nombreux tissus dont l'intestin proximal, lieu d'absorption du fer. La protéine HFE1 est susceptible de se lier avec, d'une part la β 2-microglobuline et, d'autre part le récepteur de la transferrine. La première liaison lui est indispensable pour migrer vers la surface membranaire, alors que la seconde lui permet de participer à la régulation de l'entrée cellulaire du fer.

Une mutation majeure, C282Y, et de nombreuses mutations mineures ont été décrites.

La mutation C282Y (substitution G > A en position 845 de l'exon 4 du gène et remplacement d'une tyrosine par une cystéine en position 282 de la protéine) a pour effet d'empêcher la formation du complexe β 2-microglobuline-HFE1. La protéine HFE1 ne pouvant migrer vers la membrane plasmique ne peut

POINTS FORTS à comprendre

- > Les hémochromatoses génétiques de même expression phénotypique (surcharge viscérale en fer) sont maintenant associées aux anomalies de différents gènes (*HFE1*, récepteur de la transferrine, hepcidine, ferroportine...).
- > L'hémochromatose *HFE1* est une affection fréquente (0,2 à 0,9 % de la population), liée à l'homozygotie pour la mutation C282Y sur le gène *HFE1* dont la protéine est impliquée dans la régulation de l'absorption digestive du fer.
- > La maladie est caractérisée par une hyperabsorption digestive de fer d'où résulte une hypersaturation de la transferrine responsable de l'émergence d'un fer non lié à la transferrine. Cette forme de fer rend compte de la surcharge viscérale. Des facteurs d'environnement et, vraisemblablement, des facteurs génétiques additionnels non encore identifiés modulent l'importance de la surcharge et son expression clinico-biologique.
- > Les tableaux réalisés vont de la simple prédisposition génétique à la classique cirrhose bronzée avec diabète, cardiomyopathie et arthropathie.
- > La mise à disposition du test *HFE1* (recherche de la mutation C282Y) simplifie considérablement la démarche diagnostique des surcharges en fer.
- > En l'absence d'homozygotie C282Y, les surcharges sont en règle générale secondaires et liées, le plus souvent, à une hépatosidérose dysmétabolique associée au syndrome d'insulino-résistance).

plus exercer son rôle physiologique. Il s'ensuit une hyperabsorption digestive du fer avec, pour conséquences immédiates, une hypersaturation de la protéine de transport plasmatique du fer, la transferrine, et l'apparition d'un fer non lié à la transferrine qui pénètre aisément dans les parenchymes. Seule l'homozygotie est associée à l'hémochromatose-maladie avec, toutefois, une pénétrance incomplète, notamment chez la femme.

Les mutations mineures ne modifient pas ou peu les capacités de migration de la protéine HFE1 et son aptitude à interagir avec

le récepteur de la transferrine. La mutation H63D est la plus commune avec une fréquence allélique élevée de l'ordre de 15 à 20 %.

Les mutations C282Y et H63D sont exclusives l'une de l'autre (elles ne coexistent pas sur un même chromosome). Elles peuvent cependant être simultanément présentes chez un même individu, la première sur l'un des gènes *HFE1*, et la seconde sur l'autre. Cette configuration correspond à une hétérozygotie composite dont la pénétrance est extrêmement faible.

2. Histoire naturelle

Dans une première phase, l'affection est totalement quiescente. Puis apparaissent des perturbations biologiques isolées, en règle générale vers la deuxième décennie : augmentation du coefficient de saturation de la transferrine (test le plus précoce et le plus sensible) et de la sidérémie, puis élévation progressive de la ferritine sérique. Dans une troisième phase, le plus souvent à partir de 35-40 ans chez l'homme et de 45-50 ans chez la femme, apparaissent les signes cliniques, puis les complications viscérales. En réalité, les formes pauci-, mono-, voire asymptomatiques sont la règle en raison de l'expressivité très variable de la maladie (notamment chez la femme chez qui les formes asthéniques et articulaires dominent), et de la fréquente intervention de cofacteurs mettant en avant une expression viscérale privilégiée (comme les formes hépatiques chez l'homme), du caractère de plus en plus précoce du diagnostic lié à une meilleure connaissance de la maladie et à la systématisation des bilans biologiques systématiques et des enquêtes familiales.

3. Expression clinique

✓ **Altération de l'état général** : la fatigue chronique est un des premiers symptômes de la maladie.

✓ **Atteinte cuténo-phanérienne**. Il s'agit :

→ d'une mélanodermie brun grisâtre prédominant au niveau des zones découvertes, des mamelons et des organes génitaux externes et parfois associée à un aspect ichthyosique des bras et des jambes ;

→ d'une leuconychie (ongles blancs) et d'une koïnonychie (ongles plats).

✓ **Atteinte ostéo-articulaire** : volontiers révélateurs, notamment chez la femme, les signes ostéo-articulaires ne sont pas corrélés à l'importance de la surcharge en fer. Lorsqu'ils sont isolés ou prédominants, ils exposent à un retard diagnostique de plusieurs années.

→ **Atteinte articulaire**. Les lésions articulaires de l'hémochromatose engagent gravement le pronostic fonctionnel. Les petites articulations distales sont particulièrement concernées (notamment, les métacarpophalangiennes et les interphalangiennes proximales des deuxième et troisième doigts dont l'atteinte se traduit par le signe évocateur de la poignée de main douloureuse). D'autres articulations peuvent être touchées (dont les poignets, les chevilles et, plus rarement, les hanches, les genoux et les épaules). Les symptômes consistent en des arthralgies de rythme plutôt inflammatoire, évoluant par poussées avec, dans 5 à 10 % des cas, des accès aigus pseudo-goutteux. Dans les formes évoluées, les articulations sont déformées et l'impotence fonctionnelle peut devenir majeure.

Radiologiquement, diminution de l'espace articulaire, ostéopathie

sous-chondrale kystique, sclérose et ostéophytose s'associent diversement. Des lésions de chondrocalcinose sont présentes dans 1/4 des cas.

→ **Atteinte osseuse**. Il s'agit d'une ostéopénie, généralement latente, qui peut être responsable de fractures rachidiennes, le plus souvent asymptomatiques.

✓ **Atteinte hépatique**. Elle se traduit par une hépatomégalie qui peut être majeure dans les formes évoluées et est caractérisée par :

→ sa prédominance classique en lobe gauche ;

→ un bilan hépatique peu perturbé voire normal, l'anomalie la plus fréquente étant une augmentation, au maximum d'un facteur 3, du taux sérique des ALAT ;

→ la rareté, en l'absence de cofacteurs hépatotoxiques, de l'insuffisance hépatocellulaire et de l'hypertension portale (même lorsqu'il y a cirrhose) ;

→ le risque majeur de survenue d'un cancer primitif du foie (carcinome hépatocellulaire surtout) qui apparaît dès qu'est constituée une cirrhose et qui persiste même chez le sujet correctement traité.

✓ **Atteintes endocriniennes**

→ **Diabète**. Il s'agit d'un diabète classique, vite insulino-requérant, lié principalement à la diminution de la sécrétion d'insuline sous l'effet de la surcharge des cellules β du pancréas.

→ **Hypogonadisme**. Il s'exprime chez l'homme par une diminution de la libido, voire une impuissance, une atrophie testiculaire, et une dépilation. Il s'agit d'un hypogonadisme hypogonadotrope lié à des dépôts sidériques dans les cellules gonadotropes et traduit par une diminution de la testostéronémie. Chez la femme, la fertilité n'est pas altérée, et la ménopause qu'on disait précoce dans les anciennes séries ne semble pas anticipée.

✓ **Atteinte cardiaque**. Le plus souvent, elle se limite à des anomalies échocardiographiques (hyperéchogénicité cardiaque, augmentation de volume du ventricule gauche sans épaississement pariétal et diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche).

Dans les formes évoluées, elle se traduit par des troubles du rythme cardiaque (à type de fibrillation auriculaire, de tachycardie supraventriculaire paroxystique, de flutter auriculaire ou de bloc auriculo-ventriculaire) et (ou) une insuffisance cardiaque congestive (gros cœur radiologique, dysfonction systolique globale en échocardiographie et hyposignal cardiaque en IRM).

✓ **Autres atteintes et associations pathologiques**

→ **Infections**. Une relation de causalité entre surcharge en fer (et [ou] son traitement par chélateur) et certaines infections, particulièrement à *Yersinia enterocolitica*, à *Vibrio vulnificus* et à *Mucor* a été suggérée.

→ **Carences vitaminiques**. Une hypovitaminémie A et C est classique au cours de l'hémochromatose mais n'a, en règle générale, aucune traduction clinique.

4. Diagnostic

Suspecté devant la perturbation du bilan martial sérique, et plus particulièrement une augmentation de la saturation de la transferrine, le diagnostic d'hémochromatose est à présent facilement posé par la recherche de la mutation C282Y sans avoir recours systématiquement à la biopsie hépatique.

✓ Bilan martial sérique

→ **Sidérémie et saturation de la transferrine.** Une sidérémie supérieure à 30 mmol/L et une saturation de la transferrine au-delà de 45 % sont la règle au cours de l'hémochromatose. Il s'y associe une hypotransferrinémie modérée. Dans les formes les plus exprimées, la sidérémie excède volontiers 35 mmol/L alors que la saturation de la transferrine est rapidement totale. Il faut toutefois connaître la possibilité de faux négatifs en cas de syndrome inflammatoire associé, et les fréquents faux positifs en rapport avec une hémolyse dans le tube de prélèvement, une lyse cellulaire (cytolyse hépatique, hémolyse, myolyse...) et (ou) une maladie hépatique (élévation de la saturation de la transferrine par déficit de synthèse hépatique de la transferrine).

La saturation de la transferrine demeure le meilleur test d'orientation diagnostique et de dépistage de l'hémochromatose. À tel point qu'en l'absence de syndrome inflammatoire et hors la situation d'un dépistage systématique, la normalité de la saturation de la transferrine permet d'écarter le diagnostic.

→ **Ferritinémie.** La ferritinémie est bien corrélée au stock en fer de l'organisme. Au cours de l'hémochromatose, elle dépasse fréquemment 500 ng/mL chez la femme et 1000 ng/mL chez l'homme. Il faut toutefois connaître sa possible normalité dans les formes non ou faiblement surchargées, et ses fréquents faux positifs (consommation excessive d'alcool, syndrome polymétabolique, lyse cellulaire, syndrome inflammatoire et syndromes d'activation macrophagique, tumeurs, maladie de Gaucher et syndrome hyperferritinémie-cataracte peuvent être responsables d'une hyperferritinémie en l'absence de tout excès de fer).

✓ **Recherche de la mutation C282Y.** En situation de suspicion de surcharge en fer, cette recherche est indiquée si - et seulement si - la saturation de la transferrine est élevée. Elle implique l'obtention d'un consentement écrit et la tenue d'une consultation de conseil génétique.

En cas d'homozygotie C282Y, le diagnostic d'hémochromatose génétique est certain.

Un bilan préthérapeutique s'impose alors, qui comporte au minimum : un examen clinique à la recherche des diverses manifestations de la maladie), une détermination de la glycémie à jeun, une numération formule sanguine et un électrocardiogramme. D'autres examens peuvent s'avérer nécessaires en fonction du contexte.

Biopsie hépatique. Chez l'homozygote C282Y, la biopsie hépatique n'a plus d'intérêt que pronostique dans le but d'identifier une éventuelle cirrhose dont la présence modifierait la prise en charge ultérieure en raison du risque de carcinome hépatocellulaire qui lui est associé. Il a été démontré que les homozygotes C282Y, dont le foie n'était pas augmenté de volume, la ferritinémie inférieure à 1 000 ng/mL et le taux sérique des ASAT normal, n'avaient jamais de fibrose en pont ni de cirrhose. La biopsie hépatique est donc réservée à ceux qui ne réunissent pas ces trois critères. La moitié d'entre eux présentent une cirrhose (ou une fibrose en pont).

IRM hépatique. Le fer induit un hyposignal dont l'intensité est proportionnelle à l'importance de la surcharge. L'IRM remplace donc avantageusement la biopsie pour quantifier, si besoin, l'excès de fer, et permet surtout de déceler d'éventuelles lésions (pré)néoplasiques qui apparaissent en hypersignal relatif (par absence de fer à leur niveau).

Ostéodensitométrie osseuse. En raison de la fréquence de l'ostéoporose au cours de l'hémochromatose, il est recommandé de réaliser une ostéodensitométrie osseuse chez les sujets hémochromatosiques (notamment les femmes de plus de 40 ans).

En l'absence d'homozygotie C282Y, le diagnostic d'hémochromatose génétique est peu vraisemblable et ne peut être retenu qu'après avoir successivement : authentifié la surcharge en fer par un examen IRM ou une biopsie hépatique ; écarté une cause non hémochromatosique de surcharge en fer (v. *infra*) ; et, si possible, recherché et démontré le caractère familial de la surcharge.

5. Traitement

✓ Traitement curatif

→ **Traitement de la surcharge.** Les phlébotomies demeurent le traitement de référence de l'hémochromatose.

Il s'agit de soustractions sanguines de 400 à 500 mL par séance ; ces séances sont hebdomadaires dans une première phase jusqu'à l'obtention d'une ferritinémie inférieure 50 ng/L et d'une normalisation du coefficient de saturation de la transferrine. Cette phase peut durer de quelques semaines à plus de 2 ans, en fonction de l'importance de la surcharge initiale. Elle est suivie d'une phase d'entretien qui dure à vie. Une phlébotomie tous les mois à tous les 4 mois suffit généralement.

Leur tolérance est en règle générale excellente. Elle est évaluée par la prise de la pression artérielle avant et après chaque soustraction sanguine et une numération formule sanguine mensuelle pendant le traitement d'attaque et semestrielle pendant la phase d'entretien.

Leur efficacité est excellente en termes de survie ; totale vis-à-vis de l'asthénie, de la mélanodermie et de l'atteinte cardiaque ; dissociée dans le domaine hépatique (régression de la cytolyse et de l'hépatomégalie, mais persistance d'un risque de cancer hépatique dès lors qu'une cirrhose est installée) ; incomplète voire aléatoire vis-à-vis des manifestations articulaires, du diabète et de l'hypogonadisme.

Des mesures associées peuvent être utiles. Il n'est pas certain qu'un régime pauvre en fer soit, à long terme, bénéfique. La consommation de thé (qui réduit l'absorption intestinale de fer) peut être conseillée. La constatation d'une macrocytose peut motiver la mise sous acide folique.

→ **Traitement des complications.** Le traitement des complications hépatiques est le même que dans toute hépatopathie chronique (jusqu'à la transplantation hépatique). Un sevrage total en boissons alcoolisées pendant la phase d'attaque est recommandé.

Les complications extra-hépatiques réclament une prise en charge classique sous réserve de certaines précautions.

La supplémentation vitaminique C doit être évitée en début de traitement déplétif, car elle peut précipiter la décompensation cardiaque. Le traitement de l'hypogonadisme peut faire appel

aux androgènes (administration par voie transcutanée et à doses physiologiques, les autres formes d'androgénothérapie étant suspectées d'aggraver le risque de cancer hépatique).

Il convient d'éviter le recours aux digitaliques (troubles du rythme) et aux corticoïdes (diabète et ostéopénie).

✓ Traitement préventif

→ Prévention de la surcharge. Lors du dépistage familial, la loi stipule que c'est au probant de contacter ses apparentés pour les informer d'un cas d'hémochromatose dans la famille et les engager à bénéficier d'un dépistage.

Pour les adultes apparentés au 1^{er} degré (parents, fratrie et descendants), le dépistage doit être phénotypique (recherche de signes cliniques et biologiques de surcharge en fer) et, si possible, génotypique (recherche de la mutation C282Y). En effet, d'une part les anomalies du bilan martial sont fréquentes en dehors de l'hémochromatose et, d'autre part l'expressivité de la maladie est très variable. Pour les enfants du probant, il est recommandé soit d'attendre l'âge de 18 ans pour engager le dépistage, soit de proposer un test HFE au conjoint afin de préciser leur risque d'être hémochromatosiques. Les conséquences thérapeutiques varient en fonction du génotype.

Pour les homozygotes C282Y, en l'absence d'anomalie du bilan martial, une surveillance biologique annuelle est mise en place. En cas d'élévation isolée de la saturation de la transferrine, il est d'usage, en France, de débiter le traitement déplétif. Évidemment, l'enquête est poursuivie dans la descendance du sujet dépisté.

Pour les hétérozygotes C282Y, en l'absence d'anomalie du bilan martial, peuvent être rassurés et libérés de toute surveillance. Le génotypage du conjoint est souhaitable de façon à dépister un éventuel risque d'homozygotie dans la descendance.

Les sujets indemnes, en l'absence d'anomalie du bilan martial, peuvent être rassurés et libérés de toute surveillance.

→ Prévention des complications. En cas de cirrhose constituée et même si le patient est correctement traité, il est indispensable de mettre en place un dépistage semestriel du carcinome hépatocellulaire par échographie et dosage de l' α -foetoprotéinémie.

En cas d'ostéoporose, un traitement classique (régime, vitamine D, et calcium) est mis en œuvre afin de prévenir des complications fracturaires.

AUTRES HÉMOCHROMATOSES HFE

Il s'agit d'affections exceptionnelles.

L'hémochromatose HFE2 ou hémochromatose juvénile, transmise sur un mode autosomique récessif, est liée à l'anomalie d'un gène localisé en 1q24. Elle s'exprime, chez l'adolescent ou le jeune adulte, par une insuffisance gonadotrope, une insuffisance cardiaque et une cirrhose qui répondent bien à un vigoureux traitement par phlébotomies.

L'hémochromatose HFE3 a été décrite dans quelques familles méditerranéennes. Transmise selon un mode autosomique récessif, elle est liée à la mutation du gène du récepteur 2 de la transferrine et réalise un tableau superposable à celui de l'hémochromatose HFE1.

L'hémochromatose HFE4 semble un peu plus fréquente que les précédentes. Transmise selon un mode autosomique dominant, elle est liée à une mutation du gène de la ferroportine localisé en 2q32 et dont la protéine assure la sortie cellulaire du fer, notamment au niveau des macrophages. Elle est la cause d'une surcharge mixte, hépatocytaire et kupfférienne, biologiquement caractérisée par une forte hyperferritinémie et un coefficient de saturation de la transferrine normal ou peu augmenté. Les phlébotomies sont parfois médiocrement tolérées.

Enfin, des tableaux proches de celui de l'hémochromatose juvénile ont été rapportés dans des familles présentant une mutation du gène de l'hepcidine, polypeptide d'origine principalement hépatique et fortement impliqué, aux côtés d'HFE1, dans la régulation de l'absorption digestive du fer.

SURCHARGES EN FER NON HÉMOCHROMATOSIQUES

Elles sont le fait de troubles héréditaires du métabolisme du fer ainsi que de surcharges acquises dites secondaires.

1. Troubles héréditaires

Parmi ces affections exceptionnelles, l'acéruloplasminémie héréditaire est la moins rare et la mieux définie. Il s'agit d'une maladie autosomique récessive de l'âge adulte, caractérisée par une surcharge parenchymateuse touchant le foie, le pancréas (diabète) et le système nerveux central (rétinite pigmentaire, syndrome extrapyramidal et troubles des fonctions supérieures jusqu'à la démence), traduite par une hyperferritinémie à fer sérique et saturation de la transferrine basse et liée à une mutation du gène de la céruloplasmine responsable d'une a- ou hypo-céruloplasminémie de valeur diagnostique. Elle se révèle à l'âge adulte, généralement par un diabète. Les soustractions sanguines induisent rapidement une anémie, si bien que le seul espoir thérapeutique réside dans l'administration d'un chélateur du fer.

2. Surcharges acquises

✓ **Apport excessif en fer.** Quelle que soit sa voie d'administration, l'apport régulier et prolongé de fer peut être responsable d'une surcharge en fer et induire un tableau phénotypique proche de celui de l'hémochromatose.

✓ **Syndrome métabolique (insulinorésistance).** L'hépatosidérose dysmétabolique est actuellement la cause la plus commune de surcharge en fer, mais son mécanisme demeure mystérieux.

Elle se définit par l'association d'une surcharge hépatique en fer inexpliquée et d'un contexte dysmétabolique, associant surpoids (avec répartition androïde des graisses) et (ou) dyslipidémie (hypertriglycéridémie, essentiellement) et (ou) intolérance aux hydrates de carbone, voire diabète non insulino-dépendant.

La saturation de la transferrine est normale ou peu augmentée, alors que l'hyperferritinémie est constante et toujours plus importante que ne le voudrait la seule surcharge, laquelle s'avère mixte (hépatocytaire et kupfférienne), discrète ou modérée (100 μ mol/g pour une normale < 35).

Dans plus de la moitié des cas coexiste une stéatose, voire une hépatite stéatosique parfois avec cirrhose, ce qui motive des indications assez larges de la biopsie hépatique chez ces sujets.

Le traitement repose sur la prise en charge des anomalies métaboliques et un court programme de phlébotomies visant à abaisser la ferritinémie autour de 100 ng/mL.

✓ **Maladies chroniques du foie.** La présence d'anomalies du bilan martial au cours des hépatopathies chroniques de toutes causes (alcool, virus, insulino-résistance...) est très fréquente.

Au cours des hépatopathies non cirrhotiques, le problème est souvent celui d'une hyperferritinémie à saturation de la transferrine normale ou peu augmentée.

Au cours des cirrhoses, quelle qu'en soit la cause, un tableau pseudo-hémochromatosique est fréquent, associant mélanodermie, hypogonadisme, diabète, hyperferritinémie, augmentation de la saturation de la transferrine (par hypotransferrinémie secondaire à l'insuffisance hépatocellulaire) et surcharge hépatique en fer (par captation hépatocytaire du fer non liée à la transferrine). Dans ces cas, il est nécessaire de disposer d'une recherche de la mutation pour faire la part entre une hémochromatose génétique et une surcharge en fer secondaire à l'état de cirrhose.

✓ **Maladies hématologiques.**

— **Porphyrie cutanée tardive.** La porphyrie cutanée tardive (PCT) est liée à une diminution de l'activité de l'uroporphyrinogène décarboxylase. Cette enzyme de la chaîne de synthèse de l'hème est inactivée de façon réversible par un processus fer-dépendant. La PCT est marquée par des signes cutanés à type de photosensibilité, de fragilité épidermique et de bullose. L'expression clinique de la maladie requiert l'intervention de cofacteurs (alcool, prise d'œstrogènes, hépatopathie ou fer). De fait, une hépatosidérose mixte et souvent peu marquée est retrouvée dans 60 à 70 % des cas de PCT. La déplétion martiale par soustractions sanguines régulières conduit à l'extinction des manifestations cutanées de la maladie, même chez les patients indemnes de surcharge hépatique en fer.

— **Dysérythropoïèses.** Les dysérythropoïèses peuvent induire, avant toute transfusion, une surcharge en fer par hyperabsorption digestive de fer réactionnelle à l'état d'érythropoïèse inefficace qui les caractérise. Ce type de surcharge mime biologiquement et histologiquement l'hémochromatose, si bien que le diagnostic n'en est parfois fait que devant l'apparition d'une anémie après quelques soustractions sanguines.

Le plus souvent, le diagnostic hématologique est connu, et le patient traité par transfusions quand se démasque la sur-

POINTS FORTS à retenir

- Les surcharges en fer sont génétiques (hémochromatoses) ou secondaires.
- L'hémochromatose HFE1 se caractérise par d'une élévation précoce de la saturation de la transferrine (test diagnostique) puis la constitution d'une surcharge viscérale en fer peuvent conduire à la cirrhose bronzée avec diabète et cardiomyopathie.
- Évoqué devant une élévation de la saturation de la transferrine, le diagnostic repose sur la mise en évidence d'une homozygotie C282Y.
- Le traitement repose sur des phlébotomies régulières qui préservent le pronostic vital. En cas de cirrhose constituée, le risque de cancer primitif du foie impose la mise en place d'un dépistage échographique semestriel. Une enquête phénotypique, et si possible génotypique, doit être proposée aux apparentés au premier degré de tout homozygote C282Y.
- Les surcharges secondaires en fer sont essentiellement iatrogéniques (supplémentation orale excessive, transfusions...), métaboliques (hépatosidérose dysmétabolique), hépatiques (cirrhoses) et hématologiques (porphyrie cutanée tardive, dysérythropoïèses).

charge en fer. Au cours de la thalassémie majeure qui demeure la cause la plus fréquente de surcharge secondaire en fer, l'hyperabsorption de fer et les besoins transfusionnels concourent à la constitution précoce de la surcharge. ■ ►

DE JÀ PARUS DANS LA REVUE

► Génétique et physiopathologie de l'hémochromatose

Brissot P, Lainé F, Moirand R, Loréal O
(Rev Prat 2000 ; 50 [9] : 972-6)

► Diagnostic et traitement des hémochromatoses génétiques

Moirand R, Guillygomarc'h A, Brissot P, Deugnier Y
(Rev Prat 2000 ; 50 [9] : 977-82)

► Surcharges en fer : quand rechercher une mutation ?

Deugnier Y, David V
(Rev Prat Med Gen 2003 ; 17 [617] : 820-3)

MINI TEST DE LECTURE

A./VRAI ou FAUX ?

- 1 La normalité de la saturation de la transferrine en l'absence de syndrome inflammatoire permet d'écarter formellement le diagnostic d'hémochromatose génétique HFE1.
- 2 La biopsie hépatique demeure indiquée chez l'homozygote C282Y en cas de ferritinémie supérieure à 1 000 et (ou) de cytolysse.
- 3 Après l'âge de 50 ans, une surveillance semestrielle par échographie est impérative chez tout sujet hémochromatosique, même traité.

Réponses: A : V, V, F / B : V, F, F / C : le, 2c, 3d, 4a, 5b.

B./VRAI ou FAUX ?

- 1 De 1 à 5 personnes sur 1 000 sont homozygotes pour la mutation C282Y dans la population générale française.
- 2 La pénétrance de l'homozygotie C282Y est complète.
- 3 Le but du traitement de l'hémochromatose HFE1 est d'obtenir et de maintenir la ferritinémie entre 100 et 200 ng/mL.

C./QCM

Appariez les chiffres et les lettres :

- a Hépatosidérose dysmétabolique.

QUESTION 242

- b Homozygotie C282Y
- c Acéruloplasminémie
- d Mutation du gène de la ferroportine.
- e Syndrome hyperferritinémie-cataracte.
- 1 Absence de surcharge viscérale en fer.
- 2 Anomalies neurologiques.
- 3 Surcharge à prédominance macrophagique.
- 4 Surcharge modérée et mixte.
- 5 Surcharge à prédominance parenchymateuse.

MINI TEST DE LECTURE

A./VRAI ou FAUX ?

- 1 La personnalité du sujet souffrant est à prendre en compte dans la relation médecin-malade.
- 2 La relation médecin-malade peut être de style paternaliste, scientifique ou adaptatif.
- 3 L'échelle de dépression de Beck permet d'évaluer la personnalité d'un sujet.

B./VRAI ou FAUX ?

- 1 L'éducation thérapeutique concerne les actions de prévention secondaire une fois la maladie installée.
- 2 L'éducation thérapeutique peut être réalisée dans le cadre des maladies bipolaires.
- 3 L'éducation thérapeutique permet d'établir un partenariat avec le patient.

C./QCM

La confrontation à une maladie somatique peut se compliquer :

- 1 D'une dépression.
- 2 D'une psychose réactionnelle brève.
- 3 D'un état de stress post-traumatique.
- 4 D'un trouble anxieux.
- 5 D'une schizophrénie.

Réponses: A : V, V, F / B : V, V, V / C : 1, 2, 3, 4.

MINI TEST DE LECTURE

A./VRAI ou FAUX ?

- 1 L'apparition d'œdème des membres inférieurs est précédée d'une prise de poids de 3 à 5 kg.
- 2 Un épanchement pleural est associé à un transudat.
- 3 Le lymphœdème est la principale cause d'œdème des membres inférieurs.

Réponses: A : V, V, F / B : F, F, V / C : 1, 2, 3, 4, 5.

B./VRAI ou FAUX ?

- 1 L'œdème des membres inférieurs est une manifestation précoce de l'insuffisance cardiaque globale.
- 2 Au cours de la cirrhose, les œdèmes des membres inférieurs sont provoqués par une hyperalbuminémie.
- 3 Devant les œdèmes des membres inférieurs, la présence d'une hypertension artérielle et d'une protéinurie à la bandelette oriente vers une origine rénale.

QUESTION 323 (v. p. 675)

C./QCM

Parmi les médicaments suivants, lequel ou lesquels sont responsables d'œdèmes des membres inférieurs ?

- 1 Inhibiteurs calciques.
- 2 Anti-inflammatoires non stéroïdiens.
- 3 Hormones minérales corticostéroïdes.
- 4 Œstrogènes.
- 5 Interleukine 2.